

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学号 24520101153287

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

# TRPC3 通道蛋白在兔左心房和肺静脉肌袖的表达研究

TRPC3 Protein Expression in Rabbit Left Atrium and Pulmonary Vein Sleeves

曾松

指导教师姓名: 黄卫斌副教授

专 业 名 称: 内科学

论文提交日期: 2013 年 5 月

论文答辩时间: 2013 年 5 月

学位授予日期: 2013 年 6 月

2013 年 6 月

TRPC3 通道蛋白在兔左心房和肺静脉肌袖的表达研究

曾松

指导老师

黄卫斌  
副教授

厦门大学

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年        月

## 摘 要

**目的：**实验以新西兰大耳白兔左心房和肺静脉肌袖为研究对象，了解 TRPC3 通道蛋白在左心房和肺静脉肌袖两个部位是否有表达，同时检测 TRPC3 通道蛋白表达量，为肺静脉肌袖参与快速性心律失常提供分子生物学方面的理论依据。

**方法：**健康新西兰大耳白兔，雌雄不拘，体重 0.8-1.5 KG。经乌拉坦麻醉后取左心房和肺静脉肌袖进行组织包埋，连续切片行 TRPC3 通道蛋白免疫荧光染色；另外提取左心房和肺静脉肌袖组织蛋白行蛋白免疫印迹检测蛋白表达量。制备兔快速心房起搏模型，提取肺静脉肌袖组织蛋白行蛋白免疫印迹检测蛋白表达量。

**结果：**免疫荧光显示：在左心房和肺静脉肌袖均有 TRPC3 通道蛋白表达。蛋白免疫印迹显示：正常肺静脉肌袖的 TRPC3 通道蛋白的表达比左心房低，分别为  $(1.598 \pm 0.07997)$ 、 $(0.9293 \pm 0.01489)$  ( $n=6$ )， $P<0.05$ ，差异有统计学意义。正常组和假手术组肺静脉肌袖 TRPC3 蛋白表达无差异 ( $P>0.05$ )，起搏组与正常组相比，肺静脉肌袖 TRPC3 蛋白表达降低，分别为  $(0.4225 \pm 0.00502)$ 、 $(0.9293 \pm 0.01489)$  ( $n=6$ )， $P<0.05$ ，差异有统计学意义。

**结论：**左心房和肺静脉肌袖均存在 TRPC3 通道蛋白；与左心房相比较，TRPC3 通道蛋白在肺静脉肌袖的表达较低；起搏后肺静脉肌袖 TRPC3 蛋白表达降低。提示 TRPC3 通道蛋白可能在快速性心律失常中发挥作用。

**关键词：**肺静脉肌袖 早期后除极 TRPC3

## ABSTRACT

**Objective:** This study selects left atrium and pulmonary vein muscle sleeves of adult healthy New Zealand White Rabbit. To explore whether TRPC3 expresses in rabbit left atrium and pulmonary vein muscle sleeves, and detect the level of TRPC3 expression, so as to supply the theoretical basis of molecular biology for pulmonary vein sleeves participating in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation.

**Methods:** Adult healthy New Zealand White Rabbits, either sex, weighing 0.8-1.5 kg. After being anesthetized with urethane and the chest was opened, isolating from the left atrium adjacent to the pulmonary vein muscle sleeves. The vein was cut open so that muscle and vein lay flat. Then taking the left atrial free wall and pulmonary vein sleeves line embedded, and detecting TRPC3 with Immunofluorescence. Establishing experimental model of rapid atrial pacing in rabbits. Then measuring the relative expression level of TRPC3 protein of normal left atrial free wall and pulmonary vein sleeves and pulmonary vein sleeves of rapid atrial pacing model by Western blotting.

**Results:** In this study, immunofluorescence and western blotting were detected the expression of TRPC3 in left atrium and pulmonary vein muscle sleeves, and TRPC3 in pulmonary vein sleeves was lower ( $0.9293 \pm 0.01489$ ,  $n=6$ ) than in left atrium ( $1.598 \pm 0.07997$ ,  $n=6$ ),  $P < 0.05$ . The statistic difference was significant. In the sham operated group and control group, TRPC3 expression in pulmonary vein sleeves was not changed ( $P > 0.05$ ). But in RAP group, TRPC3 expression in pulmonary vein sleeves ( $0.4225 \pm 0.00502$ ,  $n=6$ ) was lower than control group ( $0.9293 \pm 0.01489$ ,  $n=6$ ),  $P < 0.05$ . The statistic difference was significant.

**Conclusion:** TRPC3 expressed in left atrium and pulmonary vein muscle sleeves, and compared with the left atrium, TRPC3 expressed lower in pulmonary vein sleeves. In RAP group, TRPC3 expression in pulmonary vein sleeves was

lower than control group. It is suggested that TRPC3 might play a role in the tachyarrhythmia .

**Key words:** pulmonary vein sleeves; early afterdepolarization; TRPC3

厦门大学博士论文摘要库

## 目 录

摘 要 .....	I
Abstract.....	II
目 录 .....	IV
Table of Contents.....	V
第一章 前 言 .....	1
第二章 材料与方法.....	11
第三章 结果.....	23
第四章 讨论.....	28
结 论 .....	31
附 录 .....	32
参 考 文 献.....	33
致 谢 .....	50



## Table of Contents

Abstract in Chinese.....	I
Abstract in English.....	II
Catalogue .....	IV
Table of Contents.....	V
Chapter 1 Introduction .....	1
Chapter 2 Materials and methods .....	11
Chapter 3 Results.....	23
Chapter 4 Discussion.....	28
Conclution.....	31
Appendix .....	32
Reference.....	33
Acknowledge .....	50

## 第一章 前言

### 1.1 TRP

#### 1.1.1 TRP 概述

非特异性阳离子通道, 也叫做非选择性阳离子通道 (non-selective cation channel, NSCC), 从名称上可以看出, 这类通道对各种阳离子都可以通过, 当然它们的通透性是不同的。其基因命名为 TRP (transient receptor potential)。目前在心肌细胞上已经发现了数种非特异性阳离子流: 包括细胞外无钙诱发的非特异性阳离子流、牵张激活的非特异性阳离子流、胰岛素激活的非特异性阳离子流、瞬时内向电流( $I_{Ti}$ )等。至于 TRP 家族的离子流特点, 则由它们对不同离子的通透性而定, 如果  $Na^+$  或  $Ca^{2+}$  的通透性大于对  $K^+$  的通透性, 则为内向离子流; 如对  $K^+$  的通透性大于对  $Na^+$  和  $Ca^{2+}$  的通透性, 则为外向离子流<sup>[78]</sup>。

#### 1.1.2 TRP 发现

1969 年 Cosens 等<sup>[1]</sup>通过视网膜电流图记录到, 黑腹果蝇 (果蝇的一种突变体, 第三对染色体隐性突变) 视觉传导系统中的光感受器细胞, 在强烈的持续性的光刺激下, 电流逐渐衰减至基线。1975 年 Minke 等<sup>[2]</sup>发现黑腹果蝇对持续性光刺激只产生瞬时而非持续性的感受器电位遂将此命名为瞬时感受器电位。1989 年 Montell<sup>[3]</sup>等克隆了 TRP 基因, 发现将其表达于突变体可以挽救其对光反应缺陷, 随后被发现其可以编码钙离子渗透性阳离子通道<sup>[4]</sup>, 并将这种通道命名为 TRP。

三年后, 另一个与 TRP 有 40% 同源性的新基因被克隆, 并命名为 TRP 样 (TRP-like, TRPL) 基因。基于和果蝇 TRP 和 TRPL 蛋白序列相似的基础上, 利用 EST (expressed sequence tags) 数据库, RT-PCR (实时聚合酶链反应) 和基因克隆表达等技术, 多种哺乳类 TRP 相关蛋白的 cDNA 被克隆, 其中包括七种与果蝇 TRP、TRPL 具有高度同源性的哺乳类基因 (TRPC1-7) 被克隆鉴定<sup>[5-11]</sup>。

### 1.1.3 TRP 的分类

根据氨基酸序列同源性的不同, TRP 离子通道家族可分为七个亚家族, 包括 TRPC (the canonical or canonical TRPs), C 代表此家族和果蝇的同源性较高, 达 30-40%; TRPV、TRPM (the melastatin TRPs)、TRPML (mucolipin)、TRPP (polycystins)、TRPN (NOM-PC)、TRPA (ANKTM1 锚蛋白跨膜蛋白)。TRPA1 的 N 末端有 14 个锚蛋白样重复结构, 而其它亚家族的 TRP 通道只有 3-4 个重复; 其中 TRPV 和 TRPM 与果蝇 TRP 同源性较低, 而且它们的激活机制和调节机制也不相同, 所以又被称为 TRP 相关蛋白; 另外, TRPN, TRPP 和 TRPML 也被称为 TRP 相关蛋白, 尽管结构上与果蝇 TRP 有联系, 但是功能差异却很大。

### 1.1.4 TRP 的分子结构

TRP 通道蛋白通常定位于细胞膜上, 由六个疏水跨膜结构域组成, 在第 5 个和第 6 个跨膜域间有一个离子通道孔区域, 是 TRP 通道蛋白的结构基础; 它的氨基端和羧基端都位于细胞内<sup>[12]</sup>。氨基端在各物种中同源性较高且高度保守, 它有一个富含脯氨酸的区域和多个锚蛋白重复序列, 推测这可能与通道蛋白的细胞膜锚定有关。其中锚蛋白参与调节细胞内钙库的 Ca 释放, 也可以将 TRP 通道与细胞骨架连接在一起, 并在异型聚合体的形成中发挥重要作用。TRPM 和 TRPC 的羧基末端含有高度保守的 TRP 结构域 (TRP domain), 它是由带有 “VWKYQR” 或 “EWKFAR” TRP 盒的 25 个氨基酸所组成; 而在 TRPM 和 TRPV 亚族中该结构域的保守性下降。因为结构域变异性较大, 所以它的功能目前尚不清楚。有研究提示, TRP 结构域参与调节 TRP 通道的功能, 有的亚型羧基末端还具有激酶或磷酸化酶功能域<sup>[13-15]</sup>。例如, TRPM2 有一个叫做 ADP- 核苷酸焦磷酸酶的结构域, 可以催化 ADP 水解为 AMP<sup>[16]</sup>。TRPM6、7 有一个非典型 PLC 相互作用激酶的结构域<sup>[17, 18]</sup>, 功能尚不清楚。据推测, 这些 “通道酶” 可能参与调节通道的开闭, 但它们与通道之间的功能联系尚在探索之中<sup>[18]</sup>。

### 1.1.5 TRP 的激活机制和失活机制

TRP 通道可以被多种因素激活: 如神经递质、激素等激动剂、物理刺激 (机械力, 膜电位, 温度) 和化学刺激。虽然 TRP 通道亚家族激活机制各异, 但目前认为 PLC 信号通路是其主要的激活机制。PLC 活化后水解 4, 5-二磷酸磷脂酰

肌醇(PIP<sub>2</sub>)产生三磷酸肌醇 (IP<sub>3</sub>)和甘油二酯(DAG)。IP<sub>3</sub> 作用于内质网或肌浆网 IP<sub>3</sub> 受体释放内钙造成钙库清空从而激活 TRP 通道; DAG 可直接激活 TRP 通道。钙库清空激活 TRP 通道所导致的钙离子内流称为钙库依赖性钙内流(SOCE), 其所负载的通道为钙库操纵性钙离子通道(SOCC); 而 DAG 及其脂质代谢物激活 TRP 通道所导致的钙离子内流称为受体依赖性钙内流(ROCE), 其所负载的通道为受体依赖性钙离子通道(ROCC)。与 TRP 激活机制的大量研究相比, TRP 通道的失活机制研究比较少, 目前只初步阐明了少数几种 TRP 亚型的失活机制。如钙离子和钙调蛋白可使 TRPV<sub>4</sub> 通道失活<sup>[19]</sup>。TRPV<sub>1</sub> 通道在被 cAMP 依赖的蛋白激酶直接磷酸化后可失活<sup>[20]</sup>。PIP<sub>2</sub> 水解可使 TRPM<sub>7</sub> 通道失活<sup>[18]</sup>。氟芬那酸(Flufenamic acid)、克霉唑(clotrimazole)、益康唑(econazole)和聚 ADP 核糖基聚合酶(PARP)抑制剂可使 TRPM<sub>2</sub> 通道失活。

### 1.1.6 TRPC 简介

TRPC 亚家族与果蝇的同源性最高, 有 30 % -40 % 的同源性。哺乳动物的 TRPC 亚家族有 7 个成员, 基于序列同源性和功能相似性, 被分为 TRPC1/4/5, TRPC3/6/7, 和 TRPC2 三个族群<sup>[15]</sup>。

其中 TRPC3/6/7 有 75% 左右的同源性<sup>[14]</sup>, 都可以被二酯酰甘油或其类似物以不依赖钙库活动的方式激活<sup>[21]</sup>, 能够发生物理相互作用并且通过共表达和共聚集形成功能性四聚体通道<sup>[22]</sup>。近年来研究发现, TRPC 通道的激活与高血压、肺动脉高压、心室重构、扩张性心肌病等心血管疾病发生发展密切相关。国内学者<sup>[23]</sup>发现自发性高血压大鼠血管平滑肌细胞中的 TRPC3 蛋白表达增加, 药物干预后平滑肌细胞中 TRPC3 蛋白在替米沙坦组的表达明显降低, 氨氯地平组无明显变化。特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 患者肺组织 TRPC6 和 TRPC3 表达上调, 用 siRNA 抑制 TRPC6 的表达能抑制培养的 IPAH 患者平滑肌细胞的增殖, 提示 TRPC3 能与 TRPC6 形成异聚体, 也许其与平滑肌细胞的增殖有特殊联系<sup>[24]</sup>。Bush 等<sup>[25]</sup>通过研究 3 种大鼠心肌肥大模型(去甲肾上腺素刺激的大鼠、自发性高血压大鼠以及胸主动脉缩窄大鼠)发现心肌组织 TRPC3 蛋白表达明显增加。部分杜氏肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD) 患者晚期会患有扩张性心肌病, 在 DMD 模型 mdx 小鼠(DMD 动物模型) 的心肌细胞中发现 TRPC6 表达上调<sup>[26, 27]</sup>。

另外这一亚群有着显著的生物物理特性,即短暂的( $< 1\text{ms}$ )单通道开放,双向整流等<sup>[11]</sup>。另外,TRPC3 能被多种物质阻断包括异搏定、镧( $\text{La}^{3+}$ )、镍( $\text{Ni}^{2+}$ )、钆( $\text{Gd}^{3+}$ )、2-氨基乙氧化联苯-甲硼烷(2APB),SKF96365 等。TRPC6,7 通道的阻断剂与 TRPC3 通道的相似<sup>[28,29]</sup>。

## 1.2 肺静脉肌袖

### 1.2.1 胚胎学

Spach<sup>[30]</sup>等的研究显示:人类胚胎的肺静脉口周围的心肌细胞与心房肌细胞具有相似的结构特点,这说明肺静脉内的心肌和心房肌具有同源性。有研究显示,“肺静脉的发育与心脏静脉窦段的发育密切相关<sup>[31-33]</sup>,哺乳动物的肺静脉通过一特定的固定点进入心房,该固定点由连接原始心房与胸腔后壁的背侧心系膜连接所形成;在原始线状心管形成后,大量心中隔间充质细胞分化为心肌细胞,这些心肌细胞沿着肺静脉壁延伸爬行生长即形成肺静脉肌袖<sup>[34]</sup>”。然而 Blom<sup>[35, 36]</sup>等通过对人类胚胎静脉窦与肺静脉周围的心肌细胞和心房肌进行 HNK-1 抗原(发育中房室传导组织的共同标志)的免疫组化染色,发现静脉窦与肺静脉周围的心肌细胞 HNK-1 抗原表达阳性,而心房肌 HNK-1 抗原染色阴性。也就是说,肺静脉心肌袖在胚胎起源上有别于心房肌,但是却和起源于静脉窦的窦房结、房室结、希氏束等传导系统具有共性。“由于胎窦前体包含各种起搏细胞,所以胚胎期的肺静脉很可能存在自律性;随着房间隔的发育,窦静脉系逐渐右移,左边残留部分与共同肺静脉融合发育成心肌袖;右边窦静脉系逐渐与右心房融合,分别发育成上、下腔静脉口、界嵴、冠状静脉窦口、右心耳靠间隔部等,这些也是局灶性房颤的好发部位,在胚胎期同样也有 HNK-1 阳性表达<sup>[37]</sup>。”

### 1.2.2 解剖学

Nathan 等<sup>[38]</sup>较早发现,左房心肌围绕肺静脉主干形成心肌袖,而且成人上肺静脉心肌袖较长,深达 13-18cm 且显著发达,下肺静脉心肌袖长约为 8-10cm。就解剖学而言,人类的心房肌延伸入肺静脉是相当普遍的现象,但是肌袖的厚度和肌纤维的排列等方面有显著的个体差异;另外,肺静脉汇入左房的位置、角度和方式、肺静脉的走行以及肺静脉开口的形状和直径也有所不同。Tsukasa 等<sup>[39]</sup>

对人体尸检研究证实,在 99 个被研究的肺静脉中,有 96 个肺静脉存在有心肌袖,并且上肺静脉的心肌袖最宽。Kholova 等<sup>[40]</sup>对房颤和非房颤病人肺静脉内心肌的解剖和组织学特征进行了研究,结果显示房颤病人上肺静脉肌袖的长度较非房颤病人上肺静脉肌袖更长,房颤病人上肺静脉口末端心房肌的平均厚度更厚。但是 Weiss 等<sup>[41]</sup>对 30 例患者进行尸检却发现,肌袖长度在 4 根肺静脉内无明显差别,而右下肺静脉口直径明显小于其他 3 支肺静脉。Haissaguerre 等<sup>[42]</sup>对异位兴奋灶进行了研究,在标测到的 69 个异位兴奋灶中, 94%位于肺静脉,其中 48%位于左上肺静脉,26%位于右上肺静脉。这说明异位兴奋灶的多少与肺静脉口径有一定关系。Lin 等<sup>[43]</sup>用肺静脉造影的方法测量三组患者(起源于肺静脉的房颤组、起源于终末嵴或上腔静脉的房颤组及无房颤组)的肺静脉直径,发现异位兴奋灶在上肺静脉的房颤组患者,上肺静脉的直径比其他两组大,而两上肺静脉直径的扩大与异位灶点在其分布无对应关系,即在左上肺静脉有异位兴奋时,并不一定左上肺静脉最粗大,同时观察到异位兴奋点位于上腔静脉及终末嵴的房颤患者,仍可见肺静脉扩张。这也可能就是发达的心肌袖是存在异位兴奋灶的解剖学基础。

### 1.2.3 组织学

Tagawa 等<sup>[44]</sup>发现有房颤者肺静脉肌纤维间质的纤维化程度明显增加,而肌袖的长度和肌袖细胞的排列方式与无房颤者没有统计学差异。随着年龄的增长肺静脉纤维化程度增高,这加大了冲动在肺静脉内传导速度和方向的不均一性,易于形成微折返,所以老年人房颤发生率较年轻人高。国内学者<sup>[45]</sup>对 12 例非心脏原因死亡者的 47 根肺静脉进行分析发现,45 根肺静脉(95.7%)具有心肌袖,肌袖由横纹清晰的心肌细胞组成,走行于肺静脉中膜层,光镜下与心房肌细胞无明显差异;肌袖主要是由环行、斜行和纵行分布的心肌束相互连接组成,在向肺静脉远端延伸时逐渐变薄、消失,上肺静脉直径及肌袖的延伸均较下肺静脉大。“肌袖心肌纤维排列与走行的变化,可以增加传导的轴向阻力,使局部微折返和异位激动易于发生,与房颤的发生密切相关<sup>[37]</sup>。”

### 1.2.4 电生理学

Brunton and Fayrer 早在 1876 年就发现猫和兔的肺静脉有独立的起搏电活动,而 Cheung 对肺静脉的电生理特征时发现:在肺静脉心肌袖层可以记录到动作电

位，而平滑肌细胞层仅记录到静息电位，直接刺激下并不产生动作电位，由肺静脉心肌部分产生的动作电位也不传入此处；肺静脉心肌细胞电活动通常紧随心房电活动之后，有时表现出缓慢自发的自律性，在没有外界刺激的情况下，通常处于静息状态。肺静脉远端心肌细胞的膜电位比肺静脉其他部位的心肌细胞膜电位低，动作幅度小，时程短，肺静脉近端心肌细胞类似心房肌细胞；肺静脉远端可见起搏样电位<sup>[46,47]</sup>。

Chen<sup>[48-51]</sup>等分离了犬的肺静脉心肌细胞并研究了其电生理特征：肺静脉内心肌细胞分为两种，一种有起搏活动，一种无起搏活动；肺静脉心肌细胞触发活动可导致较强的致心律失常活动，又在肺静脉肌袖末端记录到机制未明高频低幅的尖峰样电活动。在后来的研究中，他们又发现从健康犬和兔的肺静脉分离出的心肌细胞表现出明显的自律性及后除极活动，在心房快速起搏或三碘甲状腺氨酸处理后，这些电活动增强。

## 1.3 早期后除极

### 1.3.1 定义

自律细胞及具有自律性的不正常细胞（原来没有自律性的快反应细胞在病理情况下转变为慢反应细胞）在自发激动的动作电位之后出现一慢的除极波，当其达到阈电位并引起另一次动作电位，称之为触发活动（triggered activity），也叫后除极（after depolarization），后除极达细胞阈值时，可触发一次或连续除极，触发连续除极可以形成心动过速。

当这些后除极达到阈电位时可产生一个动作电位。同样地，这个动作电位可产生另一个后除极。如果这个后除极仍达阈电位时又能引起另一个动作电位。换言之，触发活动决不自发地产生，而必须依赖于其前动作电位的触发，并认为由这个动作电位诱发出第 1 个达到阈电位的后除极是关键，可引起触发性心律失常（期前收缩或心动过速）；若未达阈电位则可长期静止或被驱动而临床不表现心律失常。

### 1.3.2 分类

后除极包括早期后除极和延迟后除极：当触发活动由其前的自发激动的后电

位在动作电位的 2 相及 3 相引起，称之为早期后除极（early afterdepolarization, EAD）；如果后除极出现在动作电位的 4 相，称之为延迟后除极（delayed afterdepolarization, DAD）。由于早期后除极通常发生在动作电位的 2 相(即平台期)或 3 相早期，故亦称为“平台期振荡”。

### 1.3.3 产生机制

早期后除极可以表现为一次激动，即早搏；也可以在膜电位甚低的条件下发生连续激动，即形成阵发性心动过速或颤动。早期后除极产生的机理是由于复极电流相对减少而影响了复极相，使动作电位曲线滞留在平台期，因为此时膜电位较小，从而可以在复极结束前引起第二次激动。因为早期后除极是平台期膜电位的振荡，所以各种原因所致心肌细胞动作电位 2、3 相复极电流相对减少（内向电流增加或外向电流减少）的因素均可使复极过程延长而导致早期后除极发生。

### 1.3.4 诱发因素<sup>[77]</sup>

(1)某些药物，如  $\beta$ -受体阻滞剂索他洛尔，N-乙酰普鲁卡因酰胺等使复极明显延长，有利于平台期滞留及振荡。

(2)低氧血症，高  $P_{CO_2}$ ，以及儿茶酚胺浓度升高。儿茶酚胺通过 cAMP 环节促进  $Ca^{2+}$  的细胞内流，有利于早期后除极的发生。

(3)低血钾、高血钙。低血钾改变了心肌细胞膜对钾离子的通透性，从而阻滞了 3 相复极的进行，使动作电位滞留于平台期。高血钙则提供了内向钙离子流的条件。

### 1.3.5 心电图特征<sup>[77]</sup>

(1)室性早搏的联律间距可极短，Q-T 间期通常正常，发生 R 在 T 上，并可能形成快速尖端扭转型室速。由于室早发生得如此早，此时钠通道尚处于失活状态，因此作用于钠通道的 I 类抗心律失常药物如奎尼丁、利多卡因、美西律(慢心律)等常无效，而钙离子拮抗药对这类室速极有效。

(2)随着触发活动本身的复极，膜电位逐渐升高(负值增大)，心动过速最终可自行中止，中止之前，其心动过速频率可以逐渐减慢。

(3)超速刺激可使动作电位时间缩短，可中止因触发机理而引起的心动过速；相反，基础心律减慢，可促发早期后除极及其心动过速的发作。



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库